

Allergias

EL PAPEL DE LAS MICROBIOTAS



BIOCODEX 
Microbiota Institute

Índice

1 • ASMA

- p3** Asma y microbiota respiratoria: una estrecha relación
- p5** Los secretos de la flora nasal

2 • ALERGIAS ALIMENTARIAS

- p6** Alergia al huevo: papel de la microbiota intestinal temprana
- p7** ¿Existe una firma microbiana en nuestras alergias alimentarias?

3 • RINITIS ALÉRGICA

- p9** *Ruminococcus gnavus*, una bacteria que no nos quiere bien
- p10** Rinitis alérgica: los primeros meses de vida son determinantes

4 • DERMATITIS ATÓPICA

- p12** Emolientes y dermatitis atópica: beneficios comprobados
- p14** ¡Abajo el estafilococo dorado!
- p15** Opinión del experto:
Pr Michel Gilliet

1 ● ASMA



El asma se considera uno de los mayores desafíos para la salud pública. Su prevalencia aumenta desde finales del siglo XX y afecta a todas las generaciones, en especial a los niños. La enfermedad provoca molestias respiratorias más o menos importantes según el grado de severidad. Afortunadamente, existen tratamientos para las crisis agudas, así como tratamientos de fondo, que garantizan una mejor calidad de vida a los asmáticos. El origen de esta inflamación crónica de los bronquios es multifactorial e incluye elementos genéticos, inmunológicos y ambientales. Las investigaciones y los avances se multiplican, en particular sobre el papel de las diferentes microbiotas (pulmonar, nasal, intestinal...) implicadas *a priori* en su aparición y su evolución. Los primeros resultados permiten vislumbrar, en los próximos años, nuevas vías de prevención y tratamiento.

Asma y microbiota respiratoria: una estrecha relación

El aparato respiratorio, y en particular el pulmonar, olvidado durante mucho tiempo porque se creía que era estéril en personas sanas, ha demostrado tener una gran riqueza bacteriológica. Cada vez más estudios le atribuyen un papel en el desarrollo del asma. **Objetivo: identificar nuevas perspectivas terapéuticas.**

Si bien la microbiota intestinal ha sido objeto de un número importante de investigaciones en los últimos años, las otras comunidades microbianas (la respiratoria, entre otras) no han atraído tanto la curiosidad de los investigadores. ¡Y con razón! Los científicos, al pensar que era estéril en las personas sanas, la descartaron de su ámbito de investigación. Esta idea voló en mil pedazos en 2010 gracias a nuevas

técnicas punteras de análisis genético¹: desde entonces, se ha demostrado que los bronquios y los pulmones de las personas sanas albergan de forma natural una auténtica flora bacteriana (compuesta principalmente por *Proteobacterias*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*) que les protege de infecciones y alergias. Al igual que la microbiota intestinal, esta flora interactúa de forma continua con el sistema inmunitario. Este es un paso importante hacia la comprensión de la microbiota respiratoria, cuyo papel en la inmunidad pulmonar aún se desconoce y cuyo estudio es complejo ya que su composición puede variar según la calidad y tipo de muestreo (expectoración, aspiración, lavado bronquioalveolar, etc.).



1 Madan JC, Koestler DC, Stanton BA, et al. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. *mBio* 2012;3

Numerosos factores implicados

Desde el nacimiento², varios factores modelan la microbiota respiratoria: el clima, la zona geográfica, el hábitat, la convivencia con animales de granja o domésticos, el tipo de parto o la toma de antibióticos antes de los dos años de edad. A esta lista conviene añadir la toma eventual de antibióticos por parte de la madre hasta veintidós meses antes del nacimiento, la alimentación, etc. Si bien por lo general la mejora de las condiciones de vida en los países desarrollados salva vidas, también contribuye al auge del asma³. El desarrollo de la higiene altera, en particular, la maduración del sistema inmunitario debido a una limitación de los contactos con microbios. Para comprender con mayor detalle los efectos de la microbiota respiratoria en el sistema inmunitario y la aparición del asma, los investigadores provocaron en crías de ratón un desequilibrio microbiano —también llamado disbiosis— exponiéndolos desde una edad muy temprana a alérgenos⁴ (en este caso, ácaros). Resultado: una alteración del desarrollo de su sistema inmunitario y una alteración de sus funciones, dos elementos que favorecen la aparición de del asma alérgica en un plazo más o menos largo.

La microbiota y la severidad de la enfermedad

Si bien la transposición de estos hallazgos a los humanos no es exacta, se sabe no obstante que una colonización por parte de ciertas bacterias antes de la edad de un año puede generar asma infantil y, como mínimo, sibilancias respiratorias persistentes⁵. Según otros estudios⁶, las personas sanas tienen una microbiota respiratoria diferente de la de los asmáticos, tanto por su riqueza como por su diversidad (en particular, disminución de *Bacteroidetes* y aumento de *Proteobacterias* en los sujetos asmáticos). Esta diferencia depende de la severidad del asma, que puede ser leve, moderada o grave. De forma inesperada (habida cuenta de las observaciones realizadas en otras enfermedades), la microbiota respiratoria es más rica y más variada en los sujetos con asma moderada que en las personas sanas. Por otro lado, la flora de un paciente con asma severa que sufre al mismo tiempo una obstrucción grave de los bronquios es menos variada que la de un paciente con asma severa que no esté afectado. Quedan todavía por identificar las relaciones entre la microbiota y la exacerbación del asma (crisis prolongada), asociada frecuentemente con infecciones respiratorias virales.



DATOS CLAVE

SOBRE EL ASMA

235 millones
de casos en el mundo
(estimación de la OMS)

383 000
muertes en el mundo en 2015
(estimación de la OMS)

4 millones
de casos en Francia
(Fuente: Santé Publique France)

Cerca de 63 000
hospitalizaciones de pacientes
de todas las edades en
Francia, de los cuales 2/3 eran
niños menores de 15 años
(Fuente: Santé Publique France)



2 Gilliland 3rd MG, Erb-Downward JR, Bassis CM, et al. *Ecological succession of bacterial communities during conventionalization of germ-free mice*. Appl Environ Microbiol 2012;78:2359–66

3 Barnig C, Martin C. *Asthma and the microbiome*. Revue des Maladies Respiratoires (2018) 35, 103–115

4 Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, et al. *Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1*. Nat Med 2014;20:642–7

5 Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. *Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates*. N Engl J Med 2007;357:1487–95

6 Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. *Disordered microbial communities in asthmatic airways*. PLoS One 2010;5:e8578



Nuevas vías terapéuticas

La relación causal admitida en la actualidad entre el desequilibrio de la microbiota respiratoria y la aparición del asma —aunque todavía no se sabe si la disbiosis es la causa o la consecuencia— abre nuevas pistas de reflexión que podrían conducir al desarrollo de estrategias inéditas de prevención y control para esta afección infradiagnosticada e infratratada, según la OMS⁷. Este es particularmente cierto en el caso de las personas mayores si la enfermedad aparece después de los sesenta años ya que la presencia de comorbilidades asociadas con la

edad dificulta el diagnóstico⁸. Los prebióticos y los probióticos interactúan con la flora intestinal y podrían ayudar a regular la respuesta inmunitaria al asma incluso aunque todavía falta comprender mejor la relación entre estas dos microbiotas. Un tratamiento antibacteriano —incluso trasplantes de microbiota respiratoria como los que ya se realizan con éxito con la microbiota intestinal— podría contribuir a conservar o restaurar la flora respiratoria y a contrarrestar o limitar la progresión del asma. Se necesitan nuevos estudios para confirmar estas hipótesis, pero las numerosas posibilidades que ofrecen son prometedoras.

Los secretos de la flora nasal

Parece lógico que la microbiota respiratoria esté implicada en una enfermedad respiratoria como el asma... ¡aunque hace falta demostrarlo! Algunos estudios sobre la microbiota nasal tienen como objetivo demostrar su influencia en la evolución del asma y representan una valiosa contribución.

Mientras que ya se conoce la relación entre la microbiota de las vías respiratorias inferiores (bronquios y pulmones) y el desarrollo del asma⁹, hasta ahora no se ha investigado la microbiota nasal desde esta perspectiva. Para remediarlo, un equipo de investigadores estadounidenses se interesó en este tema. ¿Cuál era su objetivo? Identificar la composición de la microbiota nasal de personas afectadas y compararla con la de personas sanas para detectar indicios acerca de su papel en la enfermedad. Durante un año, se tomaron muestras de la nasofaringe (en el extremo de la cavidad nasal) de personas de 10 a 73 años de edad, algunas de las cuales presentaban asma exacerbada, otras una forma estable y otras, por último, no estaban afectadas¹⁰.

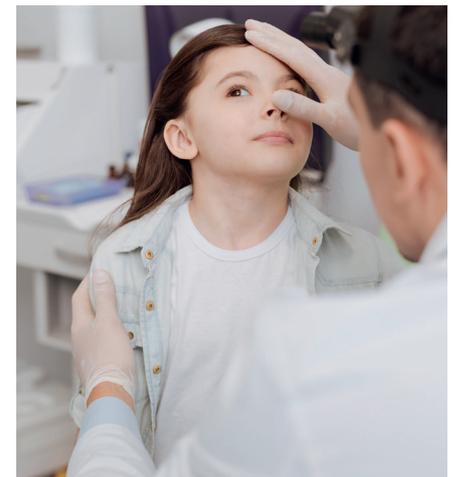
Microbiotas únicas

Se confirmó la hipótesis de partida: las microbiotas nasales de cada grupo tienen composiciones significativamente

diferentes. Con respecto al grupo de control, la microbiota de las personas asmáticas presenta una mayor abundancia de dos familias de bacterias (*Bacteroidetes* y *Proteobacterias*). En general, se encontraron cuatro especies en las personas asmáticas: algunas ya asociadas con enfermedades inflamatorias localizadas (pero nunca con el asma), otras ya señaladas en diferentes afecciones respiratorias y, por último, otras más conocidas por su papel en la vaginosis. Los microbios encontrados también diferían en función de la forma de la enfermedad (exacerbada o, por el contrario, estable).

Biomarcadores al alcance del hisopo

Este estudio es uno de los más grandes llevados a cabo hasta la fecha sobre la correlación entre la microbiota nasal y el asma. Sus resultados, que deberán ser confirmados por futuros análisis, suponen un paso importante para la investigación y concuerdan con los datos obtenidos en el estudio de las vías respiratorias inferiores. De ahí se desprende que la microbiota nasal, cuyo muestreo es mucho más fácil de realizar y menos invasivo que un examen del interior de los bronquios (broncoscopia), puede ser útil para comprender el papel de la microbiota respiratoria en la patogenia y la evolución del asma. De hecho,



las bacterias identificadas podrían ser objeto de análisis más profundos para precisar sus papeles respectivos y usarse como una herramienta sencilla de detección y vigilancia del asma. Son muchas pues las pistas de investigación que merecen un análisis científico más profundo en el futuro.

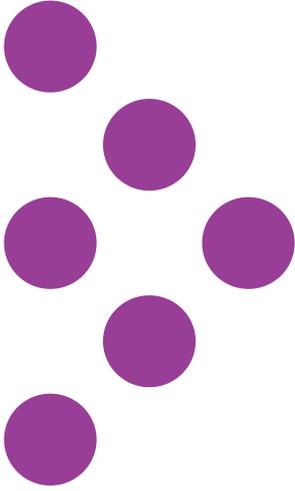
7 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/fr/>

8 Di Lorenzo G., Di Bon D. et al. *Immunological and non-immunological mechanisms of allergic diseases in the elderly: biological and clinical characteristics*. *Immunity & Ageing* (2017) 14:23 DOI 10.1186/s12979-017-0105-4

9 Gilstrap DL, Kraft M. *Asthma and the host-microbe interaction*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131:1449-50.e3

10 Fazlollahi M, Lee TD, Andrade J et al. *The Nasal Microbiome in Asthma*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2018), doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.020

2. ALERGIAS ALIMENTARIAS



Según la Organización Mundial de la Salud, las alergias alimentarias ocupan la cuarta posición entre las enfermedades crónicas a nivel mundial. En Francia, afectan en la actualidad al 3,5% de la población general, y casi al 10% de los niños. Al igual que el asma, la dermatitis atópica o la rinitis —otras alergias que se han multiplicado estas últimas décadas—, se asocia con una combinación de factores ambientales, sociales y médicos. La amplitud del espectro de reacciones alérgicas, que comprenden desde simples enrojecimientos (o eritemas) hasta la muerte, obliga a tomárselas muy en serio. Habida cuenta de su conexión con el sistema inmunitario, el estudio de la microbiota intestinal podría aportar nuevas pistas para la comprensión y la prevención de la enfermedad distintas a la eliminación del alérgeno responsable o la desensibilización, siempre que esta última sea posible.

Alergia al huevo: papel de la microbiota intestinal temprana

Justo por detrás de la alergia a la leche de vaca, la alergia al huevo ocupa la segunda posición en la clasificación de alergias alimentarias infantiles. Afecta a casi el 10% de los niños alérgicos menores de tres años. Si bien las variaciones de la microbiota intestinal temprana ya se han relacionado en la literatura científica con la sensibilización o con el desarrollo de alergias a ciertos alimentos, ¿qué ocurre con la alergia al huevo?

El aumento vertiginoso de la incidencia de alergias alimentarias, incompatible con la temporalidad de la evolución genética, obliga a los investigadores a ampliar su estudio para comprender mejor los procesos implicados. Mientras las alergias, al igual que otras enfermedades, son objeto de una revisión en los últimos años a la luz de los nuevos conocimientos adquiridos



sobre la microbiota, algunos trabajos recientes se centran por primera vez en la relación entre la microbiota intestinal temprana y la alergia al huevo¹¹. Al estudiar a niños con edades entre tres y seis meses en el momento del reclutamiento, el 46% de ellos eran alérgicos exclusivamente al huevo y el 71% tenían sensibilización al huevo. Los análisis de heces permitieron caracterizar sus microbiotas intestinales,

que se completaron con análisis sanguíneos y cutáneos para seguir la evolución de su sensibilización o alergia. La mayor parte de los niños alérgicos, a los que se siguió de forma regular hasta la edad de ocho años, ya no estaban enfermos algunos años más tarde.

¹¹ Fazlollahi M., Chun Y., Griechin A. & al. *Early-life gut microbiome and egg allergy*. *Allergy*. 2018;1–10

La microbiota intestinal de los alérgicos: entre la sorpresa y la continuidad

Este seguimiento a largo plazo muestra que la microbiota intestinal temprana de los niños alérgicos al huevo está mucho más diversificada que la del grupo de control, un resultado *a priori* sorprendente si lo comparamos a lo que indica la literatura científica, la cual se hace eco de teorías a veces opuestas sobre otras afecciones como la obesidad. Sin embargo, los resultados anteriores relativos al asma y la microbiota respiratoria fueron comparables¹², lo cual debería alertar a los investigadores, quienes conocen los orígenes comunes entre las dos alergias y no se limitan a la diversidad microbiana para explicar el papel de la microbiota en la enfermedad. La microbiota intestinal de los niños alérgicos al huevo está compuesta, por otro lado, de familias de bacterias diferentes a la de los niños sanos, siendo algunas (*Lachnospiraceae* y *Streptococcaceae*) más abundantes en los primeros. Otras, como las bacterias lácticas cuyos efec-

tos protectores frente a la alergia ya se han observado en animales, eran más abundantes en los segundos. Gracias a análisis genéticos más profundos, los investigadores lograron observar que algunas bacterias presentes en la microbiota intestinal de los niños alérgicos al huevo modificaban el metabolismo de la purina, molécula presente en el organismo muy implicada en algunas reacciones biológicas y cuya relación con la alergia a los cacahuetes en niños ya se ha demostrado¹³.

Queda por dilucidar el papel de las bacterias residentes

Al finalizar los ocho años del estudio, la alergia al huevo había desaparecido en el 60% de los niños afectados inicialmente. Sin embargo, los investigadores no observaron una diferencia significativa en la microbiota intestinal temprana en función de la persistencia o desaparición de la alergia. Queda por confirmar este resultado mediante estudios a mayor escala, que deberán también explorar el papel de las bacterias residentes. En todo caso, los

descubrimientos ya realizados abren el camino hacia una estrategia preventiva o terapéutica para esta alergia tan frecuente.



12 Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. *Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma.* J Allergy Clin Immunol. 2011;127:372-381. & Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. *Asthma associated differences in microbial composition of induced sputum.* J Allergy Clin Immunol. 2013;131:346-352

13 Kong J, Chalcraft K, Mandur TS, et al. *Comprehensive metabolomics identifies the alarmin uric acid as a critical signal for the induction of peanut allergy.* Allergy. 2015;70:495-505

¿Existe una firma microbiana en nuestras alergias alimentarias?

Los primeros meses de vida son fundamentales para el adecuado desarrollo del sistema inmunitario del recién nacido. Este está estrechamente relacionado con la composición de la microbiota intestinal, que depende a su vez de factores como el tipo de parto, las secreciones del aparato digestivo, el medio ambiente, la alimentación... Ahora que las alergias se relacionan cada vez más con desequilibrios de la microbiota intestinal, los investigadores esperan comprender mejor cómo se desarrolla mediante el estudio de los primeros instantes de vida.

En la línea de la hipótesis higienista, que consiste en pensar que el exceso de higiene de los últimos años es, al menos en parte, responsable de la explosión de las alergias en el mundo industrializado, se acepta actualmente que un sistema inmunitario menos expuesto a microorganismos en la

ASPECTOS CLAVE

LA HIPÓTESIS HIGIENISTA

Teoría que tiende a establecer una relación causal entre el exceso de higiene y el desarrollo de las alergias.

Este exceso ocasionaría:

- ❖ un desequilibrio entre Th1 y Th2, dos líneas de células inmunitarias (linfocitos)
- ❖ un predominio de las Th2 que orienta la inmunidad hacia ciertas reacciones de tipo alérgico

Los defensores de esta teoría sostienen que:

- ❖ las poblaciones infectadas por parásitos en un alto grado presentan una frecuencia muy baja de asma y rinitis alérgicas.
- ❖ los niños contaminados por agentes infecciosos en la primera infancia padecen menos alergias posteriormente
- ❖ los niños que viven en el campo y en contacto permanente con animales de granja presentan menos alergias que los que viven en la ciudad.

(Fuente: ANSES)

primera infancia puede causar alergias en etapas posteriores de la vida¹⁴. Esta problemática, muy intensa en los países industrializados, llega a tener un eco preocupante en Japón, donde la incidencia de asma en los niños de Tokio menores de tres años pasó del 8,5% en 2004 al 16,7% en 2014¹⁵. Los científicos locales se movilizan frente a este desafío para la salud pública.

En Japón se sabe que todo (o casi todo) se decide durante el primer año de edad

Algunos de estos científicos se interesaron en el primer año de vida con el objetivo de encontrar una especie de «firma microbiana» en los bebés que hayan desarrollado alergias alimentarias antes de los dos años de edad¹⁶. En sus hipótesis, estos investigadores estuvieron muy atentos a dos momentos clave de la evolución de la microbiota intestinal: el periodo de lactancia

(en general, hasta los nueve meses de edad), durante el cual la flora está dominada por bacterias lácticas (*Bifidobacterium*); y luego el periodo del destete, durante el cual la microbiota se diversifica, se hace más abundante y tiende hacia la del adulto¹⁷. Durante estos periodos se desarrolla la tolerancia a los antígenos alimentarios, macromoléculas externas al organismo que provienen de los alimentos y que son capaces de desencadenar una reacción inmunitaria a través de la producción de anticuerpos. Toda alteración del proceso puede, por lo tanto, dar lugar a alergias en niños¹⁸. En este estudio prospectivo realizado en 56 bebés, el equipo japonés analizó las heces al mes, a los dos meses, a los seis meses y al año: catorce bebés desarrollaron alergias alimentarias antes de la edad de dos años —incluso antes del primer año en diez de ellos—. Al correlacionar estos resultados con los

análisis de microbiotas, los investigadores observaron que, durante la fase de lactancia y desde los dos meses de edad, algunas bacterias productoras de ácidos lácticos eran menos abundantes en los niños que desarrollaron alergias alimentarias antes de la edad de dos años. Esto tiende a confirmar el papel protector de algunas especies presentes en la leche materna y que provienen de la microbiota intestinal de la madre, como sugieren algunos estudios¹⁹. Los investigadores también señalaron diferencias notables en cuanto a las bacterias que asimilan el lactato (*Veillonella*) y que están infrarrepresentadas en niños alérgicos.

14 Feehley T, Stefka AT, Cao S et al. *Microbial regulation of allergic responses to food*. *Semin Immunopathol* 2012;34: 671–88

15 <http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/allergy>

16 Tanaka M., Yuki Korenori Y., Washio M. et al. *Signatures in the gut microbiota of Japanese infants who developed food allergies in early childhood*, *FEMS Microbiology Ecology*, 93, 2017

17 Bergström A, Skov TH, Bahl MI et al. *Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants*. *Appl Environ Microb* 2014;80:2889–900

18 Ling Z, Li Z, Liu X et al. *Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants*. *Appl Environ Microb* 2014;80:2546–54

19 Jost T, Lacroix C, Braegger CP et al. *Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding*. *Environ Microbiol* 2014;16:2891–904



La lactancia y el destete en el centro del proceso alérgico

Al momento del destete, la microbiota intestinal de los niños con alergias (alimentarias y de otro tipo) se caracterizaba por la presencia más abundante de ciertos tipos de enterobacterias —una de las familias de bacterias más importantes— y la de los niños con alergias alimentarias por dos especies de *Clostridium*, cuyo modo de acción deberá ser objeto de estudios más detallados. La diversidad bacteriana de los niños alérgicos era, sin embargo, significativamente inferior a la de los niños sanos. Los investigadores interpretan

este hecho como un signo de aparición inminente de la alergia. Por último, estos resultados —que muestran que alteraciones muy tempranas de la microbiota intestinal durante la lactancia y el destete pueden inducir alergias alimentarias— concuerdan en líneas generales con los resultados de estudios anteriores realizados en otros países. Falta determinar si es la disbiosis la que genera la alergia o viceversa. Gracias a los resultados de esta investigación, la microbiota de la madre, fuente de bacterias protectoras productoras de ácidos lácticos, constituye una pista para la prevención de alergias alimentarias infantiles.

DATOS CLAVE

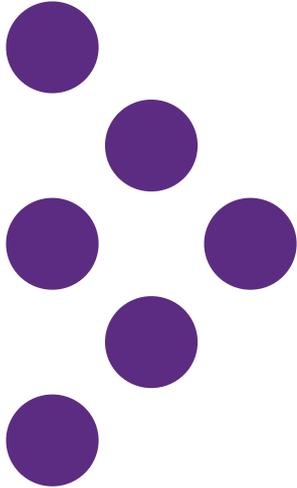
SOBRE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS

1 al 3%
de los adultos y del **4 al 6%**
de los niños en el mundo
son afectados para
las alergias alimentarias
(Datos de la OMS)

75%
de las alergias alimentarias
infantiles se deben a un
reducido número de alimentos:
huevos, cacahuetes, leche,
pescado, nueces, avellanas
y almendras
(Datos de la OMS)

Más del 30%
de los niños afectados
son alérgicos o intolerantes
a la leche de vaca en Francia
(Fuente: ANSES)

3. RINITIS ALÉRGICA



La rinitis alérgica es la manifestación más común y más constante de alergia respiratoria, aún más que el asma, con la que está estrechamente relacionada. Estornudos constantes, secreción u obstrucción nasal persistente, ojos irritados: estos son los principales síntomas de esta enfermedad que afecta al 25% de la población general en Francia y a 500 millones de personas en el mundo²⁰. Como en todas las alergias, su componente hereditario es importante y todos los síntomas que genera son inducidos por una reacción excesiva del sistema inmunitario a los alérgenos (ácaros, polen, pelos de gato). Ya se ha demostrado una asociación entre las disbiosis intestinales y otorrinolaringológicas y estos problemas respiratorios. Ahora falta comprender mejor en qué momento aparecen y qué bacterias los generan: un paso imprescindible para diseñar opciones terapéuticas alternativas y/o complementarias a los tratamientos tradicionales (eliminación del alérgeno, medicamentos y desensibilización), como podría ser el reequilibrado de las microbiotas.

Ruminococcus gnavus: una bacteria que no nos quiere bien



Son numerosas las investigaciones dirigidas a identificar las bacterias responsables de las disbiosis, a su vez generadoras de enfermedades. En este ámbito, acaba de darse un nuevo paso: la bacteria *Ruminococcus gnavus*, ya implicada en la disbiosis intestinal, también acaba de ser relacionada con enfermedades alérgicas —en particular con las respiratorias— en bebés. Este descubrimiento resulta especialmente importante ya que la OMS predice nuevos aumentos de la prevalencia de ciertas alergias respiratorias en los próximos años²¹.

Pese al progreso de la investigación sobre las microbiotas y los efectos de sus desequilibrios en la salud gracias a tecnologías punteras de análisis genético, todavía queda mucho por descubrir y por comprender. Si bien se considera que la disbiosis de la microbiota intestinal constituye un factor determinante en el desarrollo de alergias en niños de muy corta edad²², todavía se desconocen las bacterias que las causan específicamente. Los estudios sobre este tema son difíciles de realizar porque las comunidades microbianas interactúan constantemente con el organismo,

y son, por tanto, sensibles a muchos parámetros. Este es el motivo por el que investigaciones sobre los mismos temas producen a veces resultados divergentes —e incluso contradictorios— y no permiten aislar un único factor como responsable de determinadas enfermedades. En otras palabras, el protocolo experimental y la metodología adoptada son fundamentales para obtener resultados pertinentes.



20 Ozdoganoglu T, Songu M. *The burden of allergic rhinitis and asthma*. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(1):11-23

21 Pawankar R. *Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action*. *World Allergy Organ J* 2014;7:12

22 Fujimura KE, Lynch SV. *Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome*. *Cell Host Microbe* 2015;17:592–602

Un protocolo experimental original

Varios científicos, conscientes de los obstáculos y para limitar al máximo los sesgos —principalmente genéticos y ambientales— en la identificación de los microbios implicados en las enfermedades alérgicas, decidieron llevar a cabo un estudio sobre gemelos desde su nacimiento²³. Este enfoque prospectivo permite «seguir» la aparición de la enfermedad y detectar los cambios de la microbiota que podrían causarla. Para ello, se caracterizó la microbiota intestinal de los bebés mediante análisis de muestras de heces tomadas desde el nacimiento y posteriormente durante un año. El seguimiento de los niños se mantuvo hasta la edad de tres años, momento en el que la microbiota intestinal infantil alcanza un equilibrio parecido al observado en los adultos²⁴. Un periodo suficiente, por lo tanto, para identificar correlaciones entre los síntomas alérgicos y las variaciones microbianas.

Se identificó a un culpable

Al término del estudio, el 45,5% de los niños seguidos habían desarrollado enfermedades alérgicas respiratorias y cutáneas. Desde la edad de dos meses y hasta la finalización del primer año de vida, los niños alérgicos presentaban en sus heces una proporción de *Ruminococcus gnavus* bastante más elevada que la observada en niños sanos. Esta hiperabundancia de *Lachnospiraceae* en la microbiota intestinal fomentaría la aparición de manifestaciones alérgicas, principalmente respiratorias (rinitis, asma). Más concretamente, *Ruminococcus gnavus* provoca una inflamación del tracto intestinal, que a su vez es responsable de una reacción alérgica localizada en las vías respiratorias. Este análisis inédito arroja luz sobre el papel importante de los microbios en el eje pulmón-intestino y abre el camino hacia el desarrollo de tratamientos específicos y eficaces.



23 Chua H.-H., Chou H.-C., Tung Y.-L., et al. *Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of Ruminococcus gnavus Associates With Allergic Diseases in Infants*; Gastroenterology 2018;154:154–167

24 Yatsunenkeno T, Rey FE, Manary MJ, et al. *Human gut microbiome viewed across age and geography*. Nature 2012;486:222–227

Rinitis alérgica: los primeros meses de vida son determinantes



Los primeros meses de vida son decisivos para la colonización microbiana y, por tanto, la de la nariz. Si bien la disbiosis temprana se ha asociado con la aparición de algunas enfermedades alérgicas en la primera infancia, ¿qué sabemos realmente de los efectos de la microbiota nasal en el desarrollo de la rinitis temprana y de la respiración sibilante?

La rinitis, y de manera más general los problemas respiratorios que vienen acompañados de sibilancias (respiración sibilante, asma²⁵), son frecuentes en bebés y en niños²⁶. Numerosos estudios han abordado la relación entre la microbiota respiratoria y la aparición de estos problemas y han mostrado la influencia directa del medio ambiente y del estilo de vida²⁷. Sin embargo,

nunca se había estudiado hasta ahora la relación precisa entre la microbiota nasal de los bebés y las enfermedades alérgicas como la rinitis o la respiración sibilante (que se traduce en la emisión de un silbido durante la espiración y/o la inspiración). Esto ha pasado a ser una realidad gracias a un estudio comparativo internacional cuyos resultados se han publicado recientemente²⁸.

25 Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N, et al. *The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development*. Cell Host Microbe 2015;17:704-15

26 Tan TN, Lim DL, Lee BW, Van Bever HP. *Prevalence of allergy-related symptoms in Singaporean children in the second year of life*. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:151-6

27 Schuijjs MJ, Willart MA, Vergote K, Gras D, Deswarte K, Ege MJ, et al. *Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells*. Science 2015;349:1106-10

28 Ta L. D., Yap G. C. & al, *Establishment of the nasal microbiota in the first 18 months of life: Correlation with early-onset rhinitis and wheezing*. J Allergy Clin Immunol 2018

Diversidades microbianas claramente diferenciadas

Se analizó la evolución de la microbiota nasal de tres grupos de niños realizando comparaciones frecuentes durante los primeros dieciocho meses de vida: el 23% de ellos tenían solo rinitis, el 28% rinitis y respiración sibilante conjuntamente y el resto de los niños eran sanos. Resultado: su microbiota nasal evolucionó de forma diferente según si habían desarrollado o no una rinitis, sobre todo cuando se acompañaba de respiración sibilante. Los investigadores, a la vista de estas diferencias observadas muy temprano (a veces desde las tres semanas de edad) y, sobre todo, antes de la aparición de síntomas clínicos, dedujeron que la microbiota nasal desempeñaba un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad respiratoria. Entremos un poco en detalle: según la literatura científica, tres grupos importantes de bacterias (Actinobacterias, Proteobacterias y Firmicutes²⁹) dominan la microbiota nasal infantil, hecho que confirma el estudio. Otro resultado que coincide con la literatura médica³⁰: la disminución de la diversidad microbiana de la microbiota nasal de los bebés con rinitis (con o sin respiración sibilante concomitante). El aumento de la abundancia de ciertas bacterias ha sido relacionado también con la rinitis alérgica y una respiración sibilante concomitante (*Oxalobacteraceae*, *Aerococcaceae*), o bien, con la composición de la flora sana de niños



no afectados (*Corynebacteriaceae* y colonización nasal temprana por estafilococos). En otras palabras, la microbiota nasal contiene una «firma microbiana» que caracteriza la enfermedad respiratoria y su severidad.

Un factor predictivo de la rinitis

Estos datos muestran que algunas de las bacterias en cuestión constituyen un elemento protector contra las enfermedades respiratorias en lactantes³¹. También confirman que perfiles distintos de microbiota nasal antes de la edad de dieciocho meses pueden favorecer el desarrollo temprano de la rinitis alérgica y de la respiración sibilante. Otra lección: un niño de cada cinco con rinitis en el momento del estudio seguía padeciéndola a la edad de cinco años, mientras que aquellos sin rinitis durante toda su primera

infancia no la desarrollaron posteriormente. Que un niño tenga o no rinitis a la edad de dieciocho meses tiene, por tanto, un valor predictivo en este sentido. Además de abrir el camino hacia nuevas estrategias terapéuticas, estos resultados podrían arrojar luz sobre el papel de la microbiota nasal en el asma, una enfermedad con la que la rinitis está estrechamente relacionada.

29 Bosch AA, de Steenhuijsen Piters WA, van Houten MA, Chu M, Biesbroek G, Kool J, et al. *Maturation of the infant respiratory microbiota, environmental drivers and health consequences: a prospective cohort study.* Am J Respir Crit Care Med 2017;196:1582-90

30 Sakwinska O, Bastic Schmid V, Berger B, Bruttin A, Keitel K, Lepage M, et al. *Nasopharyngeal microbiota in healthy children and pneumonia patients.* J Clin Microbiol 2014;52:1590-4

31 Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N, et al. *The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development.* Cell Host Microbe 2015;17:704-15

RINITIS INTERMITENTE

Síntomas
< 4 días a la semana o < 4 semanas al año

RINITIS LEVE

(todos los síntomas enumerados a continuación)

- Sueño normal
- Actividades diarias normales
- Actividades profesionales y/o escolares normales
- Ausencia de síntomas molestos

RINITIS PERSISTENTE

Síntomas
≥ 4 días a la semana o ≥ 4 semanas al año

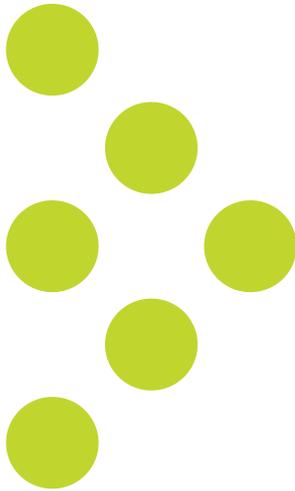
RINITIS MODERADA A SEVERA

(uno o más de los síntomas enumerados a continuación)

- Trastorno del sueño
- Alteración de las actividades diarias
- Alteración de las actividades profesionales y/o escolares
- Síntomas molestos

Categorización de la rinitis alérgica en función de los síntomas Clasificación ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – OMS)

4. DERMATITIS ATÓPICA



La dermatitis atópica, a veces denominada «eccema atópico», es una enfermedad inflamatoria, alérgica y crónica de la piel. Su prevalencia aumenta y es la enfermedad cutánea más frecuente. Si bien afecta del 15 al 20% de los bebés y desaparece generalmente antes de la edad de cuatro años, puede persistir hasta la adolescencia, incluso hasta la edad adulta en un caso de cada diez. Tener la piel muy seca y sensible, manchas rojas, lesiones, picores, etc. son los principales síntomas de esta enfermedad que se manifiesta por brotes. Los tratamientos disponibles tienen como objetivo principal hacerlos desaparecer para ofrecer mejores condiciones de vida a las personas afectadas. Su causa no está perfectamente identificada pero la dimensión genética es importante y abarca otras alergias como el asma y la rinitis alérgica. Al igual que en el asma y las alergias alimentarias, el exceso de higiene —y, por tanto, la menor exposición del organismo a las bacterias— contribuiría a una reacción excesiva del sistema inmunitario, afectando a la microbiota cutánea empobrecida por la enfermedad. Por lo tanto, es preciso restablecer el equilibrio de esta microbiota para optimizar los tratamientos.

Emolientes y dermatitis atópica: beneficios comprobados

Los emolientes —sustancias que favorecen la relajación y suavización de la piel— figuran desde hace tiempo entre los principales tratamientos de la dermatitis atópica. Se utilizan para restaurar la barrera cutánea de la piel, así como medida preventiva para los bebés en riesgo. Sin embargo, no se sabe con seguridad de qué manera actúan en la microbiota cutánea. Este es un aspecto importante que aclarar para mejorar las soluciones terapéuticas disponibles.

La dermatitis atópica, una enfermedad crónica inflamatoria y alérgica de la piel, se manifiesta principalmente durante los seis primeros meses de vida³². Sin embargo, no todos los recién nacidos se ven afectados por ella de la misma manera: los bebés cuyos padres tam-

bién están afectados por la dermatitis atópica o por una enfermedad alérgica como el asma o la rinitis alérgica están expuestos a un riesgo dos veces —incluso tres veces— mayor de desarrollar la enfermedad que los bebés sin antecedentes familiares³³.

Estafilococo dorado: un enemigo identificado

Los microorganismos que componen la microbiota cutánea colonizan la piel continuamente. Pero en el caso de la dermatitis atópica, su función como «barrera» se altera y deja de protegerlos adecuadamente de las agresiones externas. Este estado la debilita, la vuelve más vulnerable y más propensa a una colonización microbiana no deseada³⁴. En este caso, el *Staphylo-*



Estafilococo dorado

32 Bieber T. *Atopic dermatitis*. N Engl J Med. 2008; 358(14):1483±94

33 Bohme M, Wickman M, Lennart Nordvall S, Svartengren M, Wahlgren CF. *Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years*. Clin Exp Allergy. 2003; 33(9):1226±31

34 Ong PY, Leung DY. *The infectious aspects of atopic dermatitis*. Immunol Allergy Clin North Am. 2010; 30(3):309±21

4 • DERMATITIS ATÓPICA

coccus aureus (o estafilococo dorado) desempeña un papel fundamental: los análisis han demostrado que la bacteria estaba presente en la piel de más del 90% de los bebés afectados por dermatitis atópica con lesiones. Esta cifra baja hasta el 78% en el caso de la dermatitis sin lesiones, pero cae hasta el 10% si la piel está sana³⁵. La densidad de *Staphylococcus aureus* estaría, por tanto, relacionada con la severidad de la enfermedad. No obstante, puesto que esto no es sistemático, los investigadores consideran que la enfermedad es heterogénea de una persona a otra. Otros métodos analíticos permitieron caracterizar mejor las comunidades bacterianas de la piel afectada por esta enfermedad: ciertamente, la proporción de estafilococos dorados aumenta durante las fases de agudización, pero se observaron cambios significativos durante el tratamiento y después del mismo en otras bacterias (habituales o menos frecuentes)³⁶.

Una mejor comprensión del papel de los emolientes

Las cremas emolientes son eficaces y gozan de una gran aceptación en el tratamiento de la dermatitis atópica en bebés ya que rehidratan la piel afectada, la reparan —regenerando los tejidos dañados— y reducen la severidad de la enfermedad³⁷. Aplicarlas de forma regular durante los seis primeros meses de vida sobre la piel de los bebés con una alta probabilidad de desarrollar la enfermedad permitiría prevenir sus manifestaciones, incluso si los resultados divergen de una persona a otra³⁸. Algunos investigadores las estudiaron para comprender mejor los efectos profilácticos de estos emolientes en la flora cutánea. Compararon diferentes parámetros de la piel, siguieron el desarrollo de la dermatitis atópica y analizaron genéticamente muestras de piel tomadas en diferentes partes del cuerpo, en función de si los bebés (todos de alto riesgo) habían recibido o no emolientes³⁹. Resultado: la piel de los bebés tratados con anterioridad tenía un pH más bajo que la del grupo de control (la piel sana tiene un pH ligeramente ácido que contribuye a su buen funcionamiento, mientras que el de la piel



con dermatitis atópica es más elevado⁴⁰, favoreciendo la colonización por *Staphylococcus aureus*). Por lo tanto, la modulación del pH sería un instrumento para reequilibrar la microbiota cutánea. De forma general, el género bacteriano *Streptococcus* contribuyó también claramente a las diferencias observadas entre las muestras de los dos grupos. La piel de los bebés tratados presentaba una mayor riqueza y diversidad bacteriana, lo que se asemeja a una restauración del equilibrio de la microbiota cutánea. En concreto, la bacteria *Streptococcus salivarius* era más abundante. Esta última coloniza el organismo (la boca, principalmente) desde los primeros instantes de vida y parece tener un papel protector; su proporción es más elevada en los bebés sin dermatitis atópica que en aquellos que la padecen. Este resultado concuerda con los de otros estudios realizados en niños de mayor edad que demostraron que, cuanto mayor era la proporción de *Streptococcus salivarius*, más leve era la dermatitis atópica. Estos datos confirman el interés del uso preventivo y duradero de emolientes en bebés con

alto riesgo. Aportan nuevos elementos sobre la forma en la que los emolientes actúan, si bien falta identificar los mecanismos implicados, así como las repercusiones de los cambios localizados de la microbiota cutánea en el desarrollo de la enfermedad en estos bebés.

35 Matsui K, Nishikawa A, Suto H, Tsuboi R, Ogawa H. Comparative study of *Staphylococcus aureus* isolated from lesional and non-lesional skin of atopic dermatitis patients. *Microbiol Immunol*. 2000; 44 (11):945±7

36 Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome research*. 2012; 22(5):850±9

37 Evangelista MT, Abad-Casintahan F, Lopez-Villafuerte L. The effect of topical virgin coconut oil on SCORAD index, transepidermal water loss, and skin capacitance in mild to moderate pediatric atopic dermatitis: a randomized, double-blind, clinical trial. *Int J Dermatol*. 2014; 53(1):100±8

38 Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer toneates prevents development of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014; 134(4):824±30 e6

39 Glatz M, Jo J-H, Kennedy EA, Polley EC, Segre JA, Simpson EL, et al. (2018) Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *PLoS ONE* 13(2): e0192443

40 Rippe F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus Aureus*. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5(4):217±23

¡Abajo el estafilococo dorado!

El desequilibrio microbiano —o disbiosis— de la piel, debido especialmente al *Staphylococcus aureus*, y la dermatitis atópica están estrechamente relacionados. Se sabe actualmente que la ruptura del equilibrio precede a la aparición de la enfermedad en algunas personas: un paso importante para la investigación fundamental, y todavía más para la elaboración de nuevas estrategias terapéuticas.

Desde la mitad de la década de 1970, se sabe que la piel de personas con dermatitis atópica está generalmente colonizada por *Staphylococcus aureus* —también llamado estafilococo dorado—, una bacteria altamente patógena. Su nombre nos remite a problemas delicados de infecciones⁴¹ y, en concreto, es responsable de numerosas infecciones nosocomiales (en el medio hospitalario), así como de infecciones cutáneas o alimentarias de gravedad variable. Se sabe también desde hace poco que cuanto más numerosas son estas bacterias y si pertenecen a ciertas cepas específicas, mayor es la severidad de la infección⁴². Desde entonces, los progresos técnicos realizados en genética han permitido describir mejor la composición de la flora cutánea de las personas afectadas y, principalmente, descubrir una reducción de la diversidad bacteriana⁴³. Pero hasta

ahora, no se sabía si la abundancia de estafilococos dorados era la causa de la dermatitis atópica o una consecuencia de la disbiosis de la microbiota cutánea.

***Staphylococcus aureus*: indicador de la enfermedad**

Un reciente ensayo prospectivo acaba de demostrar que la colonización por *Staphylococcus aureus* precede a la aparición de la enfermedad en niños⁴⁴. Esto confiere a la bacteria un papel causal en la aparición de la enfermedad, lo que viene a contradecir parcialmente la conclusión de otro estudio reciente⁴⁵, que incriminaba también a cepas de *Staphylococcus*. Para llegar a esta conclusión han sido necesarios dos años de estudio: los investigadores analizaron de forma regular las muestras de piel tomadas en la fosa antecubital (pliegue del codo) y bajo las axilas, que son zonas afectadas habitualmente. Primer resultado: un niño de cada cuatro desarrolló una dermatitis atópica. En segundo lugar: la proporción de *Staphylococcus aureus* aumenta claramente desde los tres meses de edad en los bebés que declararon una dermatitis atópica posteriormente. Por el contrario, otras bacterias, menos abundantes en los bebés con dermatitis atópica, parecen tener un papel potencialmente protector⁴⁶.



Estafilococos dorados en cultivo

Métodos de erradicación

Experimentos preclínicos e *in vitro* demostraron que el estafilococo dorado podría favorecer la enfermedad en personas con predisposición genética provocando reacciones de toxicidad o inflamatorias en las células de la piel expuestas directamente a los microbios⁴⁷. Al ampliar este razonamiento, los investigadores pensaron que la supresión de esta bacteria podría ser beneficiosa en el tratamiento de la dermatitis atópica. Ya existen tratamientos relativamente eficaces —antimicrobianos tópicos, antibióticos, baños de lejía diluida...— pero paradójicamente, no sabemos si realmente eliminan la colonización por *Staphylococcus aureus*, ni cuál es su efecto

en la microbiota cutánea. Por ello, como sucede con el trasplante de flora fecal, está apareciendo un protocolo de trasplante de microbiota cutánea⁴⁸ con bacterias conocidas por actuar contra el *Staphylococcus aureus*. Los primeros ensayos realizados sobre la piel de personas afectadas revelaron una reducción considerable de la colonización por estafilococos dorados. Esperamos que los próximos resultados confirmarán los inicios prometedores durante un periodo más largo y que irán acompañados de mejoras terapéuticas.



41 Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1974; 90:525–30

42 Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng WI, Conlan S, et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. Sci Transl Med. 2017; 9(397):ea14651

43 Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. *Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis*. Genome Res. 2012; 22:850–9

44 Williams MR, Gallo R. *Evidence that Human Skin Microbiome Dysbiosis Promotes Atopic Dermatitis*. J Invest Dermatol. 2017 December; 137(12): 2460–2461

45 Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, Fallon PG, McLean WH, Murray D, et al. *Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year*. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139:166–72

46 Meylan P, Lang C, Mermoud S, Johannsen A, Norrenberg S, Hohl D, et al. *Skin colonization by Staphylococcus aureus precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy*. J Invest Dermatol. 2017; 137:2497–504

47 Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Munoz-Planillo R, Hasegawa M, et al. *Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells*. Nature. 2013; 503(7476):397–401

48 Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. *Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis*. Sci Transl Med. 2017; 9(378):eaah4680

El Profesor Michel Gilliet es profesor de la Facultad de Biología y Medicina de la UNIL (Universidad de Lausana) y dirige el Departamento de Dermatología y Venereología del CHUV (Centro Hospitalario Universitario de Vaud) en Suiza. Hace un balance de la situación actual de los conocimientos sobre la dermatitis atópica y los desafíos futuros.

¿Qué sabemos acerca de la relación entre la dermatitis atópica y la microbiota?

Desde hace poco sabemos que las bacterias que componen la flora cutánea no se limitan a explotar a su huésped para conseguir nutrientes, sino que nuestro cuerpo las utiliza también para protegerse de las invasiones de microbios patógenos con el fin de evitar infecciones de la piel. De hecho, algunas bacterias que no provocan enfermedades —llamadas comensales— tienen una actividad antimicrobiana que les permite eliminar bacterias patógenas. En la dermatitis atópica se observa un desequilibrio de la microbiota (o dis-

bacteriana intestinal puede influir, igualmente, en la respuesta inmunitaria y podría, por lo tanto, desempeñar un papel en la aparición de la inflamación cutánea. Pero antes de considerar la corrección de la disbiosis intestinal como tratamiento, queda por realizar un trabajo de investigación fundamental.

¿Es la hipótesis higienista la única que puede explicar esta enfermedad, que cada vez afecta a más y más personas?

El papel de la genética parece primordial en la predisposición a la dermatitis atópica, pero los factores ambientales son elementos desencadenantes importantes. De hecho, según la hipótesis higienista, las personas que han estado poco expuestas a los microbios externos presentan un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Una de las razones sería que las personas no adquieren la microbiota necesaria para protegerse de la invasión por estafilococos dorados. En este sentido, se considera que el parto por cesárea es un factor de predisposición: al no estar expuesto a los microbios vaginales de la madre, la piel



lizado la aplicación de probióticos directamente sobre la piel. Las cremas, ya disponibles en el mercado, han demostrado ser protectoras porque contienen bacterias «buenas». Y ahora que hemos identificado claramente a las bacterias implicadas en la dermatitis atópica, podemos desarrollar productos más selectivos y, por lo tanto, potencialmente más eficaces. Por otra parte, muchos ensayos están en marcha...

De aquí a 2050, la OMS estima que una persona de cada dos se verá afectada por una o más enfermedades alérgicas. ¿Cómo se puede actuar de forma eficaz?

Los recientes avances tecnológicos han abierto nuevas perspectivas y vías de investigación. Permiten llegar a la identificación de las subespecies bacterianas y aclarar mejor el papel de cada una de ellas. Este avance ha demostrado no solo la gran diversidad bacteriana presente en la piel sino también las variaciones observadas entre personas. La dermatitis atópica es la enfermedad en la que más hemos avanzado, principalmente en lo que respecta al papel específico de los estafilococos dorados. Pero la disbiosis cutánea podría desempeñar un papel muy importante en otras enfermedades cutáneas inflamatorias: también está relacionada con el acné vulgar y con la hidrosadenitis supurativa (o enfermedad de Verneuil), una afección crónica dolorosa que cursa con brotes. En la actualidad, se entiende bien en papel de la disbiosis en la dermatitis atópica y los esfuerzos se centran ahora en el desarrollo de estrategias preventivas. El desafío estratégico de los próximos años consiste en encontrar medios de intervención temprana para eliminar la enfermedad y contribuir al bienestar de las personas afectadas. ¡En 30 años tenemos tiempo de hacer grandes progresos!

“ CONSEGUIR RESTABLECER EL EQUILIBRIO MICROBIANO A UNA EDAD MUY TEMPRANA PARECE SER UNA DE LAS VÍAS DE INTERVENCIÓN PRIORITARIAS. ”

biosis) de la piel, el cual ocasiona una disminución de algunas bacterias protectoras y un aumento de las infecciones, en particular por estafilococos dorados. Esto se debe a dos mecanismos: por un lado, un defecto de la barrera cutánea que permite la penetración de bacterias patógenas; por el otro, un defecto de la reacción inmunitaria, que provoca la producción de anticuerpos de tipo IgE (inmunoglobulina E) y altera la respuesta antimicrobiana. Los estafilococos dorados invaden entonces la piel, toman el control y provocan la inflamación cutánea: aparece la dermatitis atópica. Aunque la relación entre la disbiosis cutánea y la dermatitis atópica está bien establecida, el papel de la microbiota intestinal en esta enfermedad ha sido muy poco analizado todavía. De momento, sabemos que la comunidad

del bebé sería disbiótica desde los primeros meses de vida y, por lo tanto, más vulnerable a los estafilococos dorados, lo que aumentaría el riesgo de atopía. Los estudios en bebés han demostrado, por otro lado, que la disbiosis cutánea podría ser precoz y preceder al desarrollo de la dermatitis atópica y alergias respiratorias. Conseguir restablecer el equilibrio microbiano a una edad muy temprana parece ser una de las vías de intervención prioritarias. Al poner a los bebés en contacto con la flora vaginal de su madre tras el nacimiento, conseguimos restablecer el equilibrio de la microbiota cutánea de los bebés nacidos por cesárea. Estas investigaciones son prometedoras, pero se encuentran en una fase incipiente, y no sabemos todavía si esta solución es eficaz. Con fines de prevención, también se ha ana-

SITIO WEB

biocodexmicrobiotainstitute.com

BIOCODEX 
Microbiota Institute